

## 生物制品中美双报法规差异及应对策略

将新药推向不同国家市场需要进行广泛的规划，需在全球不同国家注册申报产品。由于国际监管机构对新药申报可能有不同的要求，规划一个全面的全球 IND 申报可节省药物开发时间和费用并能更快地扩展到国外市场。研发成员可能不理解每个批准途径的不同要求，为了获得最佳结果，研发人员必须在研发阶段制定申报不同国家 IND 的策略，以**确保所有研究都符合现行法规标准**，通常涉及包括美国食品药品监督管理局（FDA）、欧洲药品管理局（EMA）和中国国家药品监督管理局（NMPA）等机构。IND 是生物制品研发流程的重要节点，**IND 申报需向 CDE 提供工艺、生产、质量、动物药理学和毒理学以及临床方案等信息**，以评估该产品安全性是否支持进入人体试验。申请人可以通过 Pre-INDmeeting 咨询 CDE 在 IND 阶段的建议及要求，该 Pre-INDmeeting 不是强制性的，但强烈建议申请人进行递交前的沟通。因为这将帮助申请人提前发现项目开发中存在的问题并可在递交前得到官方的反馈意见。在之后的临床试验成功后，可开展新药上市注册申请（NDA）；CDE 对安全性、有效性、适应症、获益等方面进行评估。**生物制品从 IND 到 NDA 中美在要求上有所差异**，如方法学 CDE 一般要求在一期临床验证，而 FDA 没有强制要求，但是在工艺验证之前检测方法要经过验证，证明工艺验证是可信的，生物制品在 NDA 前必需做工艺验证。

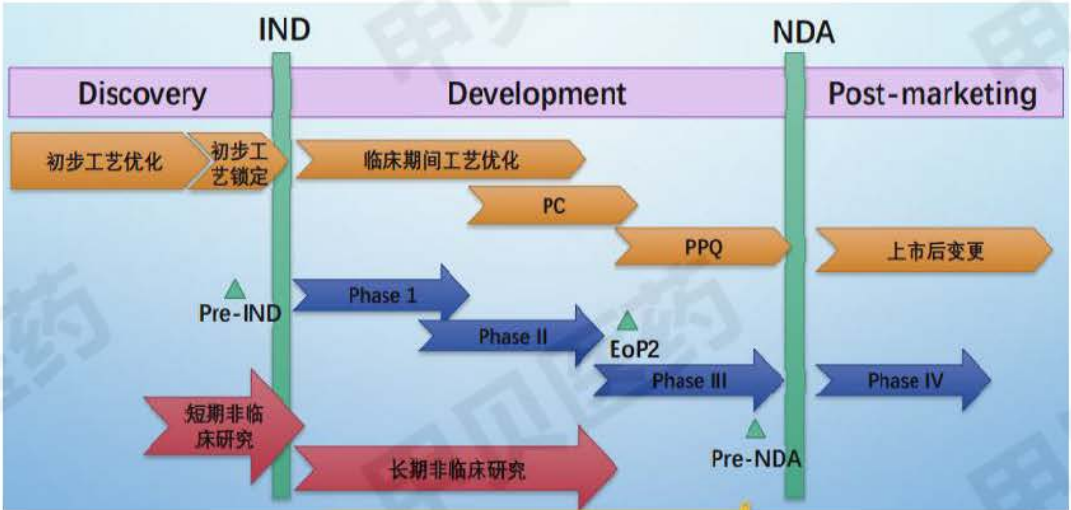


图 1 生物制品从 IND 到 NDA

| Items                                           | China                                                                                           | US                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 生物制品定义<br>(Biologic ,<br>Biological<br>Product) | 以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原始原材料，用生物学技术制成，用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂，如疫苗、血液制品、生物技术药物、微生物制剂、免疫调节剂、诊断制品等。 -中国药典三部 | Biological Product means a virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, protein (except any chemically synthesized polypeptide), or analogous product, or arsphenamine or derivative of arsphenamine (or any other trivalent organic arsenic compound), applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings. - <a href="#">PHSA 351(iii)</a> |

图 2 中美对生物制品的定义

中美双报法规差异及策略

原材料控制

使用适用的原材料是 cGMP/GMP 的重要控制要素之一，也是生产生物制品产品及 IND 申报的主要挑战之一。由于描述原材料的术语全球缺乏统一，对于一些商业化的原材料缺乏清晰的定义，如何理解原材料的要求变得十分复杂。另外，IND 申报中常出现使用研究级别的原材料，如细胞因子和生长因子等，以及人和动物源性材料（例如胎牛血清）的使用。对于动物源原材料的控



制，需进行外源因子检测，这无疑增大了 IND 申报的风险。另外，生物制品产品制造中经常使用单一来源的原材料，这对持续性生产提出了挑战。对于生物来源的试剂，包括人、牛和猪源，可参考 FDA 的指南：“Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications”。动物源性物料增加了引入外源病毒的风险。某些动物源性材料，如血清，是复杂的混合物，很难标准化，而且这些材料可能有明显的批次间差异，可能会影响生产过程的重现或最终产品的质量。若生产试剂用到了牛源物料，应加以鉴别并记录牛源物料的来源和合格性，并提供用于生产和建立符合 9CFR113.53 的 COA 和 COO。

在原材料质量控制方面，应使用基于风险的方法对原材料进行分级管理，基于对产品及工艺的深刻了解建立内控标准。USP 第 1043 章、欧洲药典第 5.2.12 章及 2020 版中国药典描述了基于风险评估制定原材料质量标准及检测要求。

| 原材料等级 | 上市许可证明(如药品注册批件、生产许可证) | 供应商药品生产 GMP 证书 | 供应商出厂检验报告 | 国家批签发合格证 | 按照国家药品标准或生物制品生产企业内控质量标准全检 | 关键项目检测(如鉴别、微生物限度、细菌内毒素、异常毒性检查等) | 外源因子检测   | 进一步加工、纯化 | 来源证明     | 符合原产国和中国相关动物源性疾病的安全性要求，包括 TSE | 供应商审计 |
|-------|-----------------------|----------------|-----------|----------|---------------------------|---------------------------------|----------|----------|----------|-------------------------------|-------|
| 第 1 级 | √                     | √              | √         | 如有应提供    | —                         | √                               | —        | —        | —        | —                             | √     |
| 第 2 级 | √                     | √              | √         | —        | 抽检(批)                     | √                               | —        | —        | —        | —                             | √     |
| 第 3 级 | —                     | —              | √         | —        | √                         | —                               | —        | 如需要      | —        | —                             | √     |
| 第 4 级 | —                     | —              | √         | —        | √                         | —                               | 动物原材料应检测 | 如需要      | 动物原材料应提供 | 动物原材料应提供                      | √     |

注：“√”为对每批原材料使用前的质控要求；“—”为不要求项目。

表 1 中国药典对于不同风险等级生物制品生产用原材料质量控制要求

生物制品 IND 申报主要原料、辅料、药包材 CDE 要求满足 Ch.P 要求，如辅料若药典无收录，可以选用 USP、EP 标准的辅料。FDA 对主要原料、辅料、药包材的检测不一定都参照 USP 标准，但诸如如无菌、内毒素等安全性指标需参照 USP，另外 DP 所用辅料推荐参照 USP 标准。中美双报用的辅料应建立内控标准，满足中美要求。其它原料无差异，要求有供应商审计系统。培养基需出具无动物源声明。

| 项目    | 中国的实践                                                               | 美国的实践                                                                           | IND策略                                                                                                                 | CDE审评关注点                                                                                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 辅料的选择 | <ul style="list-style-type: none"><li>符合Ch.P</li><li>内控检测</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>符合USP；</li><li>GMP批次所用辅料需要做内控检测</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>最好是USP/Ch.P级别，如选择符合USP的，上市申请时，关注辅料和包材的关联审评</li><li>内控检测时 follow Ch.P；</li></ul> |                                                                                              |
| 包材    | 符合行业标准/Ch.P                                                         | 符合USP                                                                           |                                                                                                                       |                                                                                              |
| 包材相容性 | 需要包材相容性研究                                                           | NA                                                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>注射液至少一批倒置稳定性；</li><li>倒置稳定性研究不适用于冻干产品</li></ul>                                 | 包装容器应关注其对药品的 <b>保护性、安全性和相容性</b> 。如包材对蛋白质的吸附、胶塞有可能产生的微粒、玻璃容器产生玻璃碎片等问题；比如减少原液一次性储液袋与产品的相容性研究资料 |

表 2 中美双报原材料法规要求及 IND 策略

细胞库

细胞库系统保证了生物制品生产的一致性，细胞库确保在预期的生产周期内，为生产提供充足的同等、性能良好的材料。在生物制品 IND 中，需提供对细胞库的历史和源材料的详细描述，应该包括细胞来源的信息（包括来源物种）；细胞库是如何建立的（如从单菌落分离物或通过限度稀释产生的）；当细胞经过基因改造（如提供病毒蛋白以刺激病毒复制或包装）时，应提供用于基因改造的描述，包括材料（如质粒、病毒，基因编辑元件）的质量信息。用于生产病毒载体的细胞基质的材料应充分表征，以确保最终基因治疗产品的纯度及安全性。

有关细胞基质鉴定的其他信息，可参照 FDA 指南“Q5D 生物技术/生物制品质量：用于生产生物制品细胞基质的表征”和 FDA 指南：“用于生产传染性病毒疫苗的细胞基质和其他生物材料的表征和鉴定。”



## 细胞库检测鉴定应包括以下测试：

- 确保没有微生物污染，包括无菌、支原体（昆虫细胞的螺旋体）和外源病毒。对于用于生产病毒载体的细胞系，建议使用逆转录酶分析和透射电镜分析测试逆转录病毒污染。
- 应积极排查细胞库是否存在外源病毒污染，对于使用牛或猪源试剂（如血清、胰蛋白酶）的细胞系，应对包括牛或猪外源病毒进行测试。
- 确保没有物种特异性病原体，对于人源细胞检测包括巨细胞病毒（CMV）、HIV-1 和 2、HTLV-1 和-2、人类疱疹病毒-6、-7 和-8（HHV-6、-7 和-8）、JC 病毒、BK 病毒、EBV、人细小病毒 B19、HBV、人乳头瘤病毒（HPV）和 HCV（视情况而定）。

对于其他动物或昆虫细胞，需酌情进行物种特异性病毒测试。例如，对于 Vero 细胞，我们建议检测猿猴多瘤病毒 SV40 和猿猴逆转录病毒。

用于生产载体的微生物细胞库，对 MCB 检测可参照 FDA 指南：“Recommendations for Microbial Vectors used for Gene Therapy, Guidance for Industry”。

生物制品 IND 申报中 CDE 要求建立 GMP 两级库，且检测符合 Ch.P.的要求，需检测 MCB、WCB 及 EOPC，常规检测机构为中检院。FDA 的基本要求同 CDE，对于一些特殊生物制品也可以只建立 MCB，Phase I 的样品允许用 MCB 生产。对于计划中美双报的生物制品细胞库检测可直接找国外检测机构检测，CDE 接受国外检测机构对细胞库的检测数据。

| 项目       | 中国的实践                                                                                                                                                                        | 美国的实践                        | 中美IND策略                                                                                      | IND/NDA CDE审评关注点                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 细胞库      | <ul style="list-style-type: none"><li>一般WCB，经与CDE沟通获得同意后，可接受MCB；</li><li>Ch.P2020：在某些特殊情况下，也可采用细胞种子及MCB二级管理，但须得到国务院药品监督管理部门的批准</li><li>需要细胞库稳定性研究</li><li>考虑EOPC建库</li></ul> | 一般MCB；<br>IND阶段不需要细胞库稳定性     | 建议进行细胞库稳定性研究；<br>GMP批建立EOPC                                                                  | <ol style="list-style-type: none"><li>说明目的基因来源、设计，进行了哪些优化，如改构或位点突变，并提供合理性依据，提供测序结果以及与理论序列的对比结果；</li><li>提供表达载体的名称、来源、结构、遗传特性；宿细胞、来源、生物学特性、传代历史(包括驯化)和鉴定结果等；</li><li>明确种子库传代及建库过程、规模、限传代次、保存方法、地点以及使用寿命的评估；</li><li>传代稳定性研究应模拟实际生产条件(如加压或不加压、传代周期等)，考察细胞、基因以及蛋白水平的稳定性，明确生产限传代次</li><li>关注UPR是否有感染性逆转录病毒；</li></ol> |
| 有害添加物的残留 | 说明工艺中使用了哪些可能对人体有害的添加物(包括MTX、PF68、消毒剂、杀细菌素等)，应进行残留量分析并评价其安全性，必要时将残留纳入质控                                                                                                       | 基于理论评价进行风险评估                 | <ul style="list-style-type: none"><li>基于理论风险评估(比如建库时加抗生素)。</li><li>建议实际残留检测(PF68等)</li></ul> | <ol style="list-style-type: none"><li>有害残留的检测和安全性评估：必要时纳入质控</li><li>采用缩小规模的工艺模型进行病毒清除验证，证明可代表商业化规模工艺，明确能有效去除或灭活病毒的生产步骤</li></ol>                                                                                                                                                                                  |
| 病毒清除研究   | 3个批次，4种病毒；2个步骤                                                                                                                                                               | 1批GMP批次，2次重复实验；<br>2种病毒；4个步骤 | 按照ICH和中国要求，1个GMP批次，<br>2次重复实验；3-4种病毒；<br>依据ICH有成功案例                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

表 3 中美双报细胞库法规要求及 IND 策略

申报批次

CDE 要求 IND 需生产 1 批毒理批及 3 批次 IND 注册批次，或者毒理样品直接从 3 批次 IND 批次选择一批。FDA 要求 IND 一般需生产 1 批毒理批及 1 批 GMP 批次，毒理批工艺要有代表性,与 IND 批工艺一致。原液、成品考察稳定性考察时间需覆盖临床试验开展时间，规模自行设计，能够满足 phase I 样品需求及留样研究需求即可。

| 项目  | 中国的实践                                                                    | 美国的实践                                                                      | 中美IND策略                                                                                    | IND/NDA CDE审评关注点                                                                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 批次  | 3批                                                                       | 1批毒理批+1批GMP批                                                               | 与CDE沟通；1批毒理批+1批GMP批                                                                        | IND阶段关注毒理批和临床批次质量的可比性                                                                                                                               |
| 语言  | 中文                                                                       | 英文                                                                         | 申报相关报告采用双语                                                                                 | NA                                                                                                                                                  |
| 原材料 | <ul style="list-style-type: none"><li>IND阶段控制</li><li>最好符合Ch.P</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>IND阶段控制</li><li>最好符合USP和EP</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>IND阶段控制</li><li>USP/EP/BP级别.</li><li>内控检测.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>生产中用的动物源性材料并评估其安全性风险，包括引入外源因子的风险。</li><li>建议按照《中国药典》“生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程”的要求对生产中所用的原材料进行全面风险评估和质量控制</li></ul> |

表 4 中美双报批次要求及 IND 策略



厂房

对于厂房设施的要求，美国 cGMP 简单明了、逻辑清晰，以防止生产污染为中心。对厂房的设置、照明、通风、管件、污水和废料的处理、厂房设的维护等都作出了具体要求。

我国 GMP 虽然本质要求与美国相同，但是未能像美 cGMP 一样给出具体要求，而且没有对于废弃物排放和厂房维修的要求。我国 GMP 规范有 9 条内容是对洁净区、室的具体要求，而对于非洁净区厂房的要求稍显偏少。明确提出对于厂房设施的维修要求和对于废弃物料的处理要求。

对于设备的要求上，中美 GMP 近似。不同之处是，美国对于设备清洁保养程序规定了详细的最低要求，而且由于美国药品生产的自动化水平较我国高，故其 cGMP 规范多了关于自动化电子设备的要求。另外。出于对注射用药品生产的重视，cGMP 对可能用到的过滤器也作出了严格要求。

现场核查

对美国 FDA 的生物制品批准前检查 (PLI) 和 CDE 生物制品注册生产现场检查的检查依据、检查程序、检查内容及检查组人员组成等方面进行了对比(表 5)。可见，两机构检查依据、检查内容和检查组人员组成均有共同之处，如检查依据均包含了药品 GMP 的相关要求，检查内容均涵盖了物料、生产、质量控制和设施设备。不同之处主要有检查程序不同及技术要求不同。

| 项目    | 美国 FDA                                                                  | CFDA                                                              |
|-------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 检查的依据 | 《现行药品生产质量管理规范》(cGMP)、生物制品法规                                             | 《药品注册现场检查管理规定》《药品生产质量管理规范》《中国药典》                                  |
| 检查的程序 | 基于风险,启动一级(全面)检查或二级(简略)检查                                                | 全过程的检查                                                            |
| 检查的内容 | 主要包括 6 大系统,即质量体系、设施设备体系、物料体系、生产体系、包装和贴标体系及实验室控制体系                       | 主要包括机构和人员,厂房与设施,设备、原辅料和包装材料,样品批量生产过程及质量控制实验室五大方面                  |
| 人员组成  | 生物制品组(英文缩写为 TB)1 名检查员任组长,并有 CBER 的 1 名产品专家参与,必要时将 ORA 或 CBER 的其他成员纳入检查组 | 一般由 3~5 名药品注册生产现场检查人员组成,其中包括来自中国食品药品检定研究院的品种专家,必要时会增加 1 名审评人员参加检查 |

表 5 生物制品中美现场核查模式对比

CDE 的生物制品注册生产现场检查需检查生产全过程，但因生物制品工艺复杂且生产周期普遍教长，一般采用分段多次检查的模式。

美国 FDA 在组织检查时是基于体系的风险管理，识别出了需检查的关键体系及每个体系内的关键要素。检查员依据对品种特性的了解、对检查场所的历史检查情况及持续合规情况等制订检查计划，基于风险选择一级全面检查或二级简略检查。

一级检查是对至少 4 个体系的综合评估，二级检查是在轮换基础上对 1 个必选体系和 1 个附加体系的评估，该检查模式使生物制品的监管检查更加有效。

技术要求：CDE 的注册生产现场检查以药品 GMP 作为检查的依据，但目前执行的判定标准来自于《药品注册现场核查管理规定》中《药品注册现场核查要点及判定原则》，《原则》仅将真实性、一致性作为检查通过与否的标准。

美国 FDA 的 PAI 把药品 GMP 作为重要依据，如发现 GMP 严重缺陷，就会影响产品的合规性，直接作为判定结果的依据，在源头上为产品的持续合规打下了基础。

## 药学模块及申报流程

FDA 要求所有的 IND(包括基因治疗产品)描述药物 DS(Drugsubstance)和 DP (Drugproduct) 的 CMC 信息。如果 IND 的 CMC 信息不足以评估受试者的风险，FDA 可将 IND 置于搁置状态。

原始 IND 中早期研究提交的 CMC 信息可能有限，因此，可能无法充分理解工艺变更（即使是微小变更）对产品安全和质量的影响。因此，如果工艺变



更可能影响产品的安全性、质量、纯度、效力或稳定性，则应在实施前将变更提交 FDA 审查。不需要在原始 IND 提交中完成所有 CTD 部分。

IND 中提交的 CMC 信息量取决于研究阶段和临床研究的范围。在开发的整个阶段，CMC 审查的重点是产品安全 and 生产控制。随着临床研究的进行，对产品深入理解及制造经验的积累，申办方可能需要对先前提交的信息进行修改和补充。

需在 CTD 的模块 3 中提供了提交 CMC 信息的详细。

| Item | China                                | ICH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Reference                                                       |
|------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 申报资料 | 模块1.行政文件和药品信息                        | Module 1: Administrative Information and Prescribing Information<br>1.1 Table of Contents of the Submission<br>1.2 Documents Specific to Each Region<br>Module 2: Common Technical Document Summaries<br>2.1 Common Technical Document Table of Contents<br>2.2 CTD Introduction<br>2.3 Quality Overall Summary<br>2.4 Nonclinical Overview<br>2.5 Clinical Overview<br>2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries<br>2.7 Clinical Summary<br>Module 3: Quality<br>3.1 Table of Contents of Module 3<br>3.2 Body of Data<br>3.3 Literature References<br>Module 4: Nonclinical Study Reports<br>4.1 Table of Contents of Module 4<br>4.2 Study Reports<br>4.3 Literature References<br>Module 5: Clinical Study Reports<br>5.1 Table of Contents of Module 5<br>5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies<br>5.3 Clinical Study Reports<br>5.4 Literature References | M4模块一《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》模块一及CTD中文版；<br>M4(R4) Organization |
|      | 模块2. 概要                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 2.1 文档目录                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 2.2 文档介绍（名称、结构、剂型、规格、适应症、流行病学，上市情况等） |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 2.3 药学总体概述                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 2.4 非临床概述（研究数据+文献）                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 2.5. 临床概述（研究数据+文献）                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 2.6 非临床文字总结和汇总表                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 2.7 临床资料概述                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 模块3 药学研究资料                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 3.1 目录                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 3.2 文件主体                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 3.2.S 原料药                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 3.2.P 制剂                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 3.2.A 附录                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 3.2.R 区域性信息                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 3.3 参考文献                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 模块4. 非临床研究报告                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 4.1 目录                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 4.2 试验报告                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 4.3 参考文献                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 模块5 临床研究计划                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 5.1 目录                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 5.2. 所有临床研究列表                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 5.3 临床研究计划                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|      | 5.4 参考文献                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |

表 6 中美双报药学模块对比

IND 应该包含对正在研究的产品的介绍，包括对其活性成分、作用方式和临床用途的描述，在 CTD 模块 2 中的 QualityOverallsummary (QOS) 中提供此概述。

QOS 中的信息是 CTD 的模块 3 中与质量相关的数据和信息的浓缩。它还可以帮助评审员更有效地评估 IND，理解所呈现的质量信息，并将这些信息与患者潜在的风险联系起来。

该概要应包括制造过程概述、确保产品质量的控制措施，以及有关组分和起始物料鉴定的一般信息。应该描述 DS 和 DP 的组成、是否是一种联合产品以及药物将如何在临床现场进行给药。总结还应包括与产品安全性和生物活性相关的 CQAs 的描述，CQA 是一种物理、化学、生物等关键质量属性，应有适当的限度或分布范围，以确保所需的产品质量。

在早期，对 CQA 的理解可能会受限，随着产品开发的进展，CQAs 可能会随着您对产品认知的加深而修改。在产品开发的早期阶段，当产品的安全性和质量理解不充分时，理解和定义与基因治疗临床性能相关的产品特性可能是一项挑战。因此，在早期临床开发期间评估一些产品特性，以帮助您识别和理解 CQAs。这也将有助于确保评估生产过程控制、生产的一致性及稳定性，这对于追求快速进展的基因治疗产品尤其重要。

CQAs 用于描述 DS 和 DP 的关键特征，包括但不限于其用于后期临床研究或 BLA 的规范。尽早建立 CQA 可能是至关重要的，特别是当您在产品开发过程中进行工艺变更时，CQA 通常是通过分析证明产品的可比性所必需的。

**另外，中美 IND 申报流程亦存在一定差异，如下：**



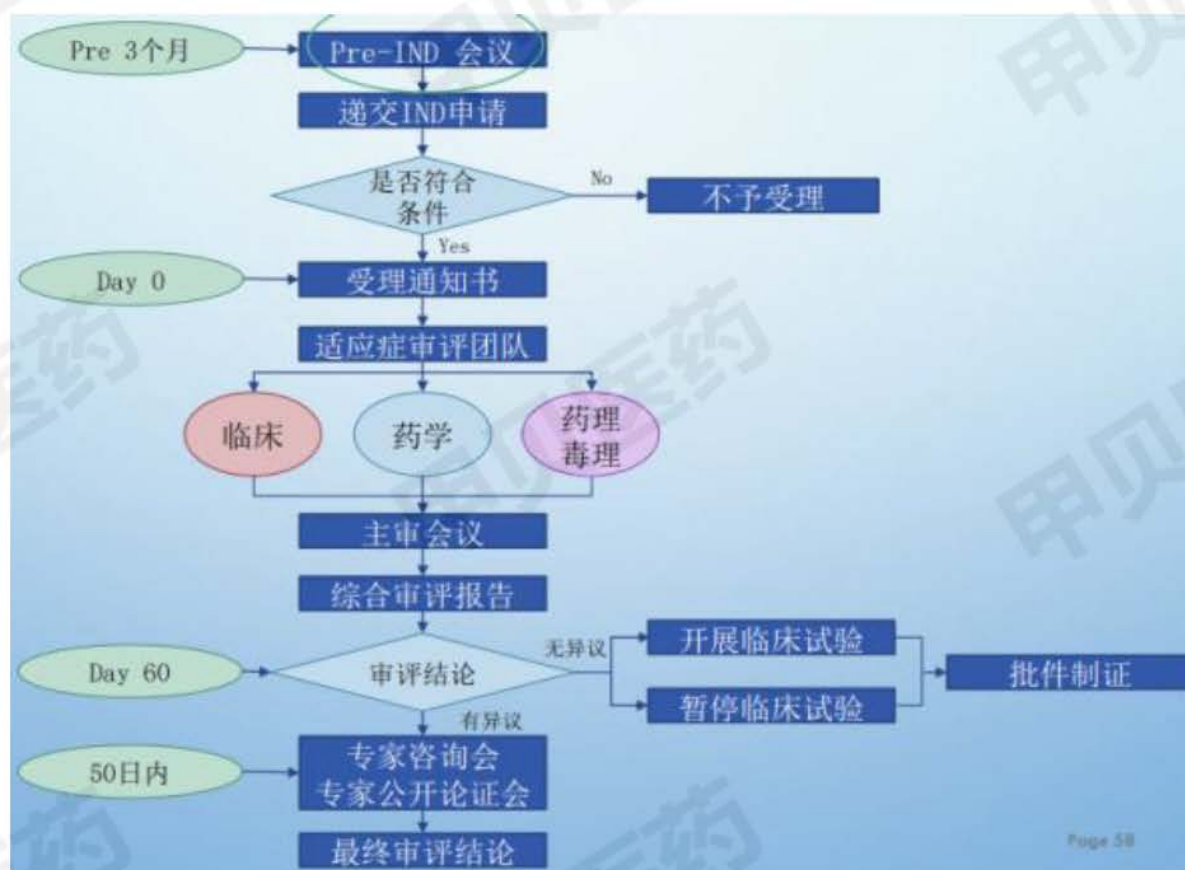


图 3 中（左）美（右）申报流程对比

需要注意的在中国 CDE 应当自 IND 受理之日起六十日内通过药品审评中心网站通知申请人审批结果；逾期未通知的视为同意，申请人可以按照提交的方案开展药物临床试验。

## 小结

虽然中国和美国都已经成为 ICH 成员国，但通常不同监管部门依然会存在审评意见分歧，即使是在欧盟和美国之间开展的多中心临床研究，递交申报资料时不同监管部门的审评结果也会存在差异，甚至产生截然相反的审评结论。因此对于参与中美双报的申办方需要对两国法规都十分熟悉，同时做好应对不同审评结果的准备。从递送研究资料开始中美两国即存在差异。

美国 FDA 下属的生物制品评价与研究中心以及药品评价与研究中心, 负责不同产品的资料审评, 细胞、组织和基因生物制品、疫苗制品、血液制品等由生物制品评价与研究中心负责, 而中国都由 CDE 负责。因此, 企业在美国申报时, 首先要分清产品递交资料的受理部门。

其次, 在一些法规细节要求上存在差异。例如, 在原辅料放行上, 国内传统做法是每批都检, 而美国有些是跳检; 另外, 对于原辅料的检查, 中美也存在检查项目和检测方法不同的问题。如果企业首先在美国开展 I 期研究, 并打算利用美国数据直接到中国申请 II 期研究, 就可能在向国内监管机构递交药理学资料时遇到问题, 需要临时补充部分研究结果耽误时间。

另外, 对于 GCP 要求的核查, 也是美国临床研究的一项挑战。美国有完善的 GCP 检查体系和组织机构, 经常会对临床研究进行抽查, 且对于违反 GCP 要求有严厉的惩罚措施。如果申办方出现资料真实性或完整性问题, 或研究人员、伦理委员会违反 GCP, 都会导致临床试验或审评进度受到影响, 若情节严重还可能被取消资格、罚款甚至入狱。国内在 2015 年数据自查核查过后, 也开始重视对 GCP 方面的核查, 开展中美双报的企业要同时对 2 个国家的研究进行管理, 而境内外的研究合规问题很可能会相互影响, 尤其是对于国际多中心临床研究, 因此中美双报企业在这方面面临更大的风险。

#### 参考文献

1. FDA Draft Guidance for Industry: Chemistry Manufacturing and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigation New Drug Applications (INDs). UCM610795
2. Fuzeta M , Branco A , Fernandes-Platzgummer A , et al. Addressing the Manufacturing Challenges of Cell-Based Therapies. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, 2019.
3. <https://mp.weixin.qq.com/s/LVOhFBDpD-H9wQyj8gQz7g>
4. 叶笑, 曹轶, 李妮, 等. 中美生物制品注册生产现场检查模式对比研究[J]. 中国药业, 2018, 027(012):92-94.



5. 施樱子, 赵杨. 本土企业创新药中美双报的优势及挑战[J]. 药学进展, 2019, 43(12):8.
6. European Pharmacopiea. E.P 5.2.12 Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products. Accessed: July 25, 2018. 6. United States Pharmacopeia. Cell and Gene Therapy Products
7. United States Pharmacopeia. Protein A Quality Attributes. Accessed: July 25, 2018.
8. 中美欧药品注册培训-徐娜, 主办单位: 中国化工企业管理协会医药化工专委会
9. International Conference on Harmonisation, ICH Q5A (R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell lines of Human or Animal Origin
10. International Conference on Harmonisation, ICH Q5B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Proteins
11. International Conference on Harmonisation, ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products